

Title	富化 γ -アミノ酪酸経口投与における更年期障害及び初老期精神障害に対する効果：農林水産省共同研究
Author(s)	梶本, 修身
Citation	大阪外国語大学論集. 19 p.151-p.158
Issue Date	1998-09-30
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/79772
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

富化 γ -アミノ酪酸経口投与における更年期障害及び
初老期精神障害に対する効果
—— 農林水産省共同研究 ——

梶 本 修 身

**Therapeutic Activity of Oral Accumulated γ -aminobutyric acid
in Climacteric and Senile Mental Disorders
Collaboration with The Ministry of
Agriculture, Forestry and Fisheries**

Osami KAJIMOTO

A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial was carried in 20 out-patients with climacteric and senile disorders to investigate the efficacy and tolerance of oral treatment with accumulated γ -aminobutyric acid. One group of patients received accumulated γ -aminobutyric acid and the other group placebo, three times daily over a period of 8 weeks. After the 8 weeks period group were reversed. Efficacy was tested by Kupperman's score before and after each treatment. As responders to treatment were considered patients with a reduction of at least 1 point in this score index, together with a positive overall judgement by the doctor. A significant decrease in the index was observed for accumulated γ -aminobutyric acid compared to placebo. The responder rate was 40% with accumulated γ -aminobutyric acid and only 15% with placebo. Clinical and biological tolerance were excellent with both treatments, and no definitely treatment-related complaints were recorded. It is suggested that oral treatment with accumulated γ -aminobutyric acid should be considered as basic nutritional care for the management of climacteric and senile mental disorders.

keyword: γ -aminobutyric acid, GABA, mental disorders

【はじめに】

γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid、以下GABAと記す) は、動植物など自然界に広く分布するアミノ酸の一種で、哺乳動物の脳や脊髄に存在する抑制系の神経伝達物質である。医薬品としては、脳の血流を改善し酸素供給量を増加させ脳代謝を亢進させる働きを持つことから、脳卒中や頭部外傷後遺症、脳動脈後遺症による頭痛、耳鳴り、意欲低下などの治療に応用されている。

GABAは、これまでの研究で、せん妄などを有する老人性痴呆や精神症状を有するパーキンソン病で髄液中の濃度が減少していることが示されている¹⁾。また、重積発作を有するてんかん患者の髄液においてGABA濃度が低下していることから、GABAに神経の興奮を抑える働きのあ

ることが推察されている²⁾。さらに、Petty や Roy らは、気分障害やアルコール性の抑うつ患者で髄液中GABA濃度が減少していることを報告しており、西川はうつ病治療薬である desipramine や aminotriptyline がその作用機序としてGABA伝達系を介してGABAの遊離を促進しうつの改善に寄与していることを推察し、感情障害や不安障害の発症メカニズムにGABA系が大きく関与していることを明らかにしている^{3) 4) 5)}。

また、ラットを対象とした一連のGABA投与実験では、石川等がGABAの脳室内投与を行った実験から明暗弁別学習課題でGABA投与後に学習能力が有意に増強されることを示し、GABAが長期記憶の促進に貢献していること報告している⁶⁾。さらに、中枢以外に及ぼす作用としては、延髄の血管運動中枢に作用して抗利尿ホルモンであるバゾプレッシンの分泌を抑制し血管を拡張して血圧を下げる働きが指摘されており、大森らは本態性高血圧自然発症ラットを用いた実験からGABAが腎血流量を増加させ腎機能を活性化させる働きを持つことを報告している⁷⁾。

ところで、こうした数多くの生理作用が指摘されているGABAは、本来、動物の組織中だけでなく植物中にも含有されている物質であり、胚芽米や緑茶など植物由来の食品にも含まれており、経口的に摂取することが出来る。しかし、これらに含まれるGABA量は決して多くなく、従来、薬理作用を発揮するのに必要とされる量を食品から摂取することは困難であった。そこで、農林水産省中国農業試験場が中心となって研究を進めた結果、胚芽米に含まれる内在酵素を利用してグルタミン酸をGABAに転換させる技術を用いGABAを高濃度に富化させた食品の開発に成功した⁸⁾。この成功によって、従来食物から自然に摂取することにおいて量的な限界のあったGABAを生理作用が期待できる量まで摂取することが可能になった。

表1 対象患者のプロフィール

	患者氏名	年齢	診断名	重症度
A群	H. T	56	更年期障害	中等度
	T. T	64	初老期痴呆	中等度
	I. C	49	更年期障害	中等度
	Y. M	41	更年期障害	中等度
	A. A	61	初老期うつ病	重度
	O. S	33	神経症	重度
	H. K	23	自律神経失調症	軽度
	T. H	51	更年期障害	軽度
	I. T	53	更年期障害	中等度
	A. Y	49	更年期障害	中等度
	I. M	48	うつ病	中等度
	H. M	43	自律神経失調症	軽度
	N. H	26	自律神経失調症	中等度
	T. T	52	そううつ病	重度
	N. F	48	更年期障害	軽度
B群	I. K	64	初老期うつ病	中等度
	N. K	50	初老期痴呆	中等度
	S. H	65	初老期うつ病	軽度
	K. F	52	更年期障害	中等度
	T. F	60	更年期障害	中等度
平均	49.4±11.7			

そこで本研究では、農林水産省との共同研究において、大阪大学医学部精神神経科の協力の下に、新規に開発された天然米胚芽から抽出・富化したGABA粉末における精神安定作用、特に更年期・初老期にみられる不眠や抑うつ、自律神経障害などに対する作用について、プラセボとの二重盲験試験を実施し今後の機能性物質としての有用性について検討した。

【対 象】

対象は、更年期または初老期にみられる精神障害、自律神経障害の諸症状を主訴として、精神科の専門外来を受診した女性外来患者20名である。平均年齢は49.4±11.7歳で、診断名及び重症度は表1の通りである。いずれの患者も、本試験開始前の8週間は精神状態に影響を及ぼすと考えられる精神安定剤や抗精神病薬は

使用しておらず、自己あるいは他医にて精神に影響を与える可能性のある医薬品などを服用していないことを確認した上で試験を実施した。尚、試験の開始にあたり、ヘルシンキ宣言の主旨に従い被験者に本研究の主旨を十分に説明した上で筆記により同意を得て試験を実施した。

【試験方法】

試験は、プラセボとのダブルブラインド、クロスオーバー法を用いて実施した。試験品は、農林水産省中国試験場らが開発した技術によって天然米胚芽から抽出・富化されたGABA含有粉末で、粉末100グラム中にGABAを292mg含有するものを用いた。プラセボは米100%から作った粉末を使用し、試験品と外観を全く同じにした。各包装の表記は記号化したものを用いて、被験者及び投与を行った医師にはどちらがプラセボであるかはわからないよう配慮した。

投与方法は、経口で、GABA含有粉末及びプラセボとも28日間投与を行った。あらかじめ、コントローラーが被験者20名をA群15名、B群に5名ずつ無作為に分け、A群ではGABA含有粉末を8週間投与した後プラセボを8週間投与し、B群ではプラセボを8週間投与した後GABA含有粉末を8週間投与した。GABA含有粉末は、1回3グラム、1日3回の投与を実施した。

表2 Kupperman 更年期指数項目

症状大項目	小症状
1) 血管運動神経障害	顔面紅潮 発汗 冷汗 息切れ
2) 知覚障害様症状	しびれ感 手足の感覚が鈍い
3) 不眠・睡眠障害	寝つきが悪い 眠りが浅い
4) 神経質	興奮しやすい イライラする
5) ゆうつ気分	くよくよする 気分が優れない
6) めまい	めまい 吐き気
7) 全身倦怠感	疲れやすい 疲労が残る
8) 関節痛・筋肉痛	肩こり 腰痛 筋肉痛 手足の節々が痛い
9) 頭痛	頭痛 頭重感
10) 心悸亢進	動悸
11) 蟻走感	蟻走感

【評価方法】

評価は、原則として、A群においては投与前、GABA含有粉末投与中、GABA含有粉末からプラセボ切替時、プラセボ投与中、プラセボ投与終了後の計5回実施した。B群においては、投与前、プラセボ投与中、プラセボ投与からGABA含有粉末への切替時、GABA含有粉末投与中、GABA含有粉末投与終了後の計5回実施した。患者の都合で、外来受診できなかった症例では、各試験品の投与前と投与後の評価がされているものを統計上の有効データとして処理した。評価は、医師間によって差が出ないように予め問診マニュアルを作成し、さらに同一被験者においては、評価の信頼性を高めるため、全試験期間中の各試験品投与前、投与中、投与後の評価を同じ医師により評価することと定めた。

評価は、更年期障害の代表的な評価基準である「Kupperman 更年期指数項目」を採用し、その基準に従って症状無し(0)・弱(1)・中(2)・強(3)の4段階で評価した。

「Kupperman 更年期指数項目」を、表 2 に示す。評価基準は具体的なアンカーポイントを作成し、さらにトレーニングを行い評価に偏りのないことを確認した上で基準に従って評価した。さらに、更年期に多く見られ、今回、対象患者において訴えの多かった「生理不順」と「便秘など消化器症状」の症状項目を追加し、同様の基準で評価した。

【解析方法】

試用前後の改善度については、上記 4 段階評価において、投与前に比して投与後に 2 段階以上改善している場合、または症状が完全に消失（0）した場合を「著明改善」とし、1 段階改善した場合を「改善」、変化のない場合を「不変」、1 段階悪化した場合を「悪化」、2 段階以上悪化する場合は症状が最重度である強（3）に至った場合を「著明悪化」とした。

統計分析は、全ての処理において non-parametric による統計処理を採用した。

【結 果】

表 3 試験品別の各症状改善率

症 状	試験品	有症状者 延べ例数	改善度					改善率 改善以上	placebo との 改善率の比較
			著明改善	改善	不変	悪化	著明悪化		
血管運動神経障害	GABA	13	2	4	6	1	0	46.2 %	p < 0.01
	placebo	13	0	1	11	1	0	7.7 %	
知覚障害様症状	GABA	9	0	3	6	0	0	33.3 %	n. s.
	placebo	9	0	2	6	1	0	22.2 %	
不眠・睡眠障害	GABA	16	7	3	4	2	0	62.5 %	p < 0.01
	placebo	16	0	0	12	2	2	0.0 %	
神経質・易怒性	GABA	16	6	2	8	0	0	50.0 %	p < 0.01
	placebo	16	0	0	11	4	1	0.0 %	
抑うつ気分	GABA	15	5	6	3	1	0	73.3 %	p < 0.01
	placebo	15	0	1	10	4	0	6.7 %	
めまい	GABA	7	3	1	3	0	0	57.1 %	p < 0.05
	placebo	7	0	0	7	0	0	0.0 %	
全身倦怠感	GABA	15	6	4	5	0	0	66.7 %	p < 0.01
	placebo	15	0	0	12	3	0	0.0 %	
関節痛・筋肉痛	GABA	11	2	2	7	0	0	36.4 %	p < 0.01
	placebo	11	0	0	10	1	0	0.0 %	
頭痛・頭重感	GABA	14	2	8	4	0	0	71.4 %	p < 0.01
	placebo	14	0	0	9	5	0	0.0 %	
心悸亢進	GABA	6	2	2	2	0	0	66.7 %	n. s.
	placebo	6	0	0	6	0	0	0.0 %	
蟻走感	GABA	2	0	0	1	1	0	0.0 %	n. s.
	placebo	2	0	0	2	0	0	0.0 %	
消化器症状	GABA	12	5	2	3	2	0	58.3 %	p < 0.05
	placebo	12	0	1	7	4	0	8.3 %	
生理不順	GABA	6	1	2	2	1	0	50.0 %	n. s.
	placebo	6	0	0	4	2	0	0.0 %	
総合評価	GABA	20	2	6	7	5	0	40.0 %	p < 0.05
	placebo	20	1	2	2	11	4	15.0 %	

各症状における改善率を試験品別にみたものを表 3 に示す。

カイ 2 乗検定の結果、13 項目中、血管運動神経障害、不眠・睡眠障害、神経質・イライラ・興奮

などの感情障害、抑うつ気分、めまい、全身倦怠感、関節痛、頭痛・頭重感、消化器症状の9項目においてGABA投与群とプラセボ投与群間の改善率に有意な差を認めた。また、総括症状においてもGABA投与群とプラセボ投与群において改善率に有意な差を認めた（カイ2乗検定： $p<0.05$ ）。特に、更年期障害や初老期の不定愁訴として最も多くみられる不眠・睡眠障害や抑うつ気分においては、有症状者全症例の60%以上に改善効果を認めた。

図1 主症状重症度の投与後推移

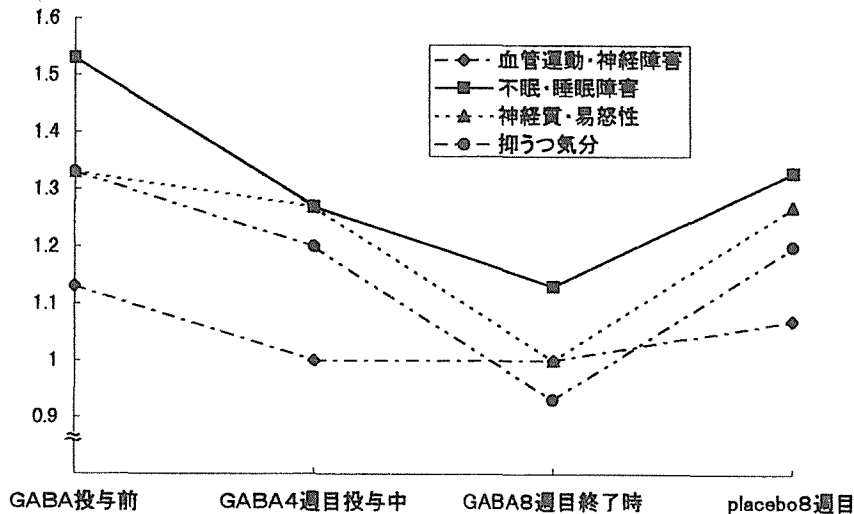


図1は、A群、すなわちGABA8週間投与後にプラセボに切り替えた群（ $n=15$ ）における更年期障害の症状重症度の推移をみたものである。不眠やイライラ、ゆううつ気分といった主症状において、GABA投与開始後4週間で既に効果が出現しており、8週間後にはさらに効果が増強する傾向をみられ、投与前と比較して不眠・睡眠障害、血管運動・神経障害、神経質・易怒性の3項目において有意な重症度の軽減を認めた（Wilcoxon test： $p<0.05$ ）。この結果から、GABAの効果が投与開始4週間目という比較的早期から発現し、かつ長期にわたり安定してその効果の持続することが示された。

表4 投与前重症度改善度

投与前重症度	著明改善	かなり改善	改善	不変	悪化	総改善率
重症	0	1	1	1	0	67%
中等度	1	4	4	3	0	75%
軽症	1	1	2	1	0	80%

総改善率＝改善以上／総被験者数

次に、投与前の重症度別にみた改善度と疾患別にみた改善度結果を示す。

表4に示したように、重症度が軽度なほど改善率は高かったが重症度間で有意な差は認めず、いずれの症状の強さにおいてもGABAが効果を発揮しており、幅広い対象に効果的に作用するこ

とが示された。また、表5の疾患別にみた改善度においても、更年期障害をはじめ、自律神経失調症、初老期精神障害など不眠やイライラ、抑うつを呈するいずれの疾患にも効果的に働いていることが示された。

表5 疾患別改善度

疾患名	著明改善	かなり改善	改善	不変	悪化	総改善率
更年期障害	0	4	2	3	0	67%
自律神経失調症	0	0	2	1	0	67%
初老期うつ病	1	1	0	1	0	67%
初老期痴呆	0	0	2	0	0	100%
うつ病	1	0	0	0	0	100%
そううつ病	0	1	0	0	0	100%
神経症	0	0	1	0	0	100%

総改善率＝改善以上／総被験者数

次に、GABA含有粉末投与中の血液検査結果を表6に示す。被験者の同意を得て血液検査を実施した9症例においてGABA投与の前後で測定した結果、血球成分、肝機能及び電解質バランスなどにおいて異常変動はみられなかった。

表6 GABA投与による血液検査値の変動（n=9）

	正常範囲	投与前	投与後	有意差
白血球	3500—9500	7664	6744	N. S.
赤血球	376—516	430	438	N. S.
ヘモグロビン	11.2—16.0	13.8	14.1	N. S.
GOT	10—40	27.8	24.1	N. S.
GPT	5—45	31.9	27.6	N. S.
ALP	74—223	153	152	N. S.
総コレステロール	150—219	183	193	N. S.
トリグリセライド	50—149	182.4	160.3	N. S.
BUN	8—20	12.9	12.9	N. S.
Cre	0.6—1.0	0.63	0.61	N. S.
Na	135—145	140	141	N. S.
K	3.5—5.0	3.98	4.01	N. S.

【考 察】

更年期障害及び初老期にみられやすい不眠やイライラなどの精神障害、自律神経障害は、心療内科・精神科においても治療が極めて難しいとされる疾患のひとつで、「めまいは改善してきたけど耳鳴りがするようになった」、「肩こりが治ったら今度は頭痛が始まった。」、「寝つきの悪さは改善してきたが、ふらつきが気になりだした」など不定愁訴が次々と現れ形を変えていく現象が特徴のひとつでもある。

GABAは、これまで神経内科・精神科領域で臨床研究が盛んに行われており、GABAが脳内において神経興奮を安定させる働きを持っており、逆に感情障害や気分障害、痴呆などにおいて髄液中のGABA濃度が減少していることが示されている。アルツハイマー病など高齢者にみ

られる痴呆疾患では、時に易興奮状態、すなわち「怒りやすくなる」、「暴力をふるうようになる」などの感情面での変化が時として観察されるが、このような痴呆において髄液中のGABAの量が減少傾向にあることが報告されている⁹⁾。また、不安神経症の患者、例えば「漠然とした恐怖心から電車に乗れない」、「人と会うのが怖い」など必要以上の漠然とした不安におそわれる発作がみられるような精神疾患においても、やはり脳内に存在するGABA量が減少していることが知られている¹⁰⁾。つまり、脳内に存在するGABAの減少が精神興奮や不安と非常に密接に関係していることが強く示唆されているのである。

このことより、更年期あるいは初老期にみられる精神症状の少なくとも一部においては、脳内においてGABAが減少あるいはその効果が減弱している可能性が考えられる。すなわち、更年期障害の主症状でもある不安などの気分障害あるいは初老期うつなどの感情障害を有する患者においてGABA系の機能が低下している可能性は高い。そうした患者においては、経口的にGABAを補うことによってそれらの症状の改善が期待できると考えられる。今回、GABA富化米胚芽が更年期障害及び初老期精神障害において良好な成績を示したことは、脳内において不足状態にあったGABAを補い、結果として不安など感情障害や睡眠障害の改善に寄与したことが考えられた。

一般に、精神安定剤や抗精神病薬、自律神経失調症治療薬の副作用として最も多い症状が眠気やだるさでありその発現率は投与量や服用方法によって異なるが10%~30%に達する。それに比して、今回用いた天然抽出GABAではそうした眠気などの副作用が全く認められなかったことはその利用価値の高さを示すものであった。

今回、投与試験に用いたGABAは合成された医薬品ではなく、農林水産省中国試験場が共同研究で開発した技術によって天然米胚芽から抽出・富化したものを用いて行った。化学合成された医薬品に比べGABA含有量は少ないものの、原料が米胚芽100%で極めて安全性が高いこと、さらに長期間にわたって毎日摂取できること、さらに消化吸收の面で分子量が均一化された医薬品より優れている可能性が考えられることなど利点も大きい。

今回、米胚芽から抽出・富化したGABAの経口投与において総括改善度を調べたところ全症例の75%において改善が認められた。プラセボが25%程度であったことと比較して有意な差を認めた。この結果は、GABAの合成医薬品同様、米胚芽から抽出・富化したGABA粉末においても難治とされる精神症状の緩和が期待できることを示していた。

また、米胚芽抽出・富化GABA投与中、副作用と考えられる症状の悪化は一切認めず、GABA医薬品において散見される食欲不振、便秘、下痢などの消化器系の副作用も認めなかった。むしろ、消化器症状においても米胚芽抽出GABA投与中、「胃のむかつきの減少」や「胃痛の軽減」、「腹部膨満感の解消」など改善が一部の症例でみられており、天然米胚芽から抽出・富化したGABAの高い安全性が示された。また、血液検査において全症例において異常変動を認めなかったことから、その有用性と安全性の高いことが示された。

以上より、老化に伴うメンタル面での変化、すなわち更年期障害や初老期にみられる不眠やイライラ、自律神経障害などに対しGABAが有用であることが示されたことから、今後、身体だけでなく老化による心身両面での機能低下や疾病を予防する機能的食品としてさらに期待できるものと考えられた。

参考文献

- 1) Manyan, B., Katz, L., Hare, T. A., Gerber, J. C., Grossman, M. H. : Levels of γ -Aminobutyric Acid in Cerebral Fluid in Various Neurologic Disorders. Arch Neurol : Vol37 : 352- 355, 1980
- 2) 大熊誠太郎, 桂 昌司, 広内雅明 : GABA および GABA 受容体. 神経精神薬理別冊「ニューロトランスミッター」: 167-179, 1997
- 3) 西川 徹 : GABA 系. Clinical Neuroscience Vol14 (4) : 404-407, 1996
- 4) Petty, Frederick, Kramer, G. L., Dunnam, D.: Plasma gaba in mood disorders. Psychopharmacol Bull 26:157-161,1990
- 5) Roy, Alec, DeJong, J., Lampalski D. et al : Depression among alcoholics. Arch Gen Psychiatry 428 238-432,1991
- 6) Ishikawa, K., Saito, S. : Effects of intraventricular γ -aminobutyric acid (GABA) on discrimination learning in rats. Psychopharmacology 56 : 127,1978
- 7) 大森正司, 矢野とし子, 岡本順子, 津志田藤二郎, 村井敏信, 樋口 満 : 嫌気処理緑茶による高血圧自然発症ラットの血圧上昇抑制作用. 日本農芸化学会誌 Vol. 61 (11) : 1449-1451,1987
- 8) 小野田明彦, 三枝貴代, 堀野俊郎等 : 脱脂米胚芽への γ -アミノ酪酸 (GABA) の蓄積効果. 京都米国際シンポジウム抄録, 1998
- 9) 西村 健 : 脳の老化—生科学的側面から. 脳と老化 13-15 , 1988
- 10) 平野 誠 : 不安と脳内 GABA. 臨床精神医学 21 (4) : 574-584,1992